

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

APNEIA CENTRAL DO SONO:
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Raquel Alexandra Almeida Branco

JULHO'2019

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

APNEIA CENTRAL DO SONO:
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Raquel Alexandra Almeida Branco

Orientado por:

Dr^a. Lia Cristina Franco Oliveira

JULHO'2019

A apneia central do sono (ACS) – temporária ausência ou diminuição do esforço ventilatório durante o sono – é relativamente rara em crianças saudáveis e é fisiológica em recém-nascidos e até ao ano de idade. Para ser considerada clinicamente significativa o Índice de Apneia Central (IAC) deve ser $\geq 5/h$ na polissonografia (PSG), no entanto, por convenção, IAC $\geq 1/h$ é diagnóstico de ACS. Geralmente, ocorre no contexto de uma condição médica subjacente, como alterações anatómicas do cérebro e tronco cerebral (estenose do forâmen *Magnum* e Malformação de *Chiari*), alterações neurogenéticas (Síndrome de *Prader-Willi*), alteração das vias aéreas superiores (laringomalácia), prematuridade, refluxo gastroesofágico, alterações endócrinas (obesidade, hipotireoidismo) e hipoventilação (Síndrome da Hipoventilação Central Congénita).

A Malformação de *Chiari* (MC) é considerada uma das causas mais comuns de ACS. É caracterizada por um deslocamento inferior das amígdalas cerebelosas através do forâmen *Magnum*. Frequentemente é assintomática, mas pode apresentar clínica resultante do envolvimento do cerebelo, tronco encefálico e últimos pares cranianos.

Apresenta-se um caso clínico de uma menina de quatro anos de idade com MC-I cuja primeira e única manifestação clínica foi a ACS. Dado existirem diversas condições médicas subjacentes à ACS, é necessário esta ser esclarecida de forma a intervir adequadamente. É importante estabelecer consensos relativos à investigação diagnóstica, dado que a doente apresentava um IAH que não era considerado clinicamente significativo.

Palavras-chave Apneia do Sono · Síndrome da Apneia Central do Sono · Malformação de *Chiari* · Polissonografia ·

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FMUL.

ABSTRACT

Central Sleep Apnea (CSA) – the temporary absence or diminution of ventilatory effort during sleep – is relatively rare in healthy children and is physiologic in new-borns and until one year old. To define clinically significant CSA, Central Apnea Index (CAI) should be $\geq 5/h$ in polysomnography (PSG), however, $CAI \geq 1/h$ is diagnostic of CSA. It usually occurs in a context of an underlying medical condition, such as anatomical brain and brainstem abnormalities (foramen *Magnum* stenosis and *Chiari* Malformation), neurogenetic conditions such as *Prader-Willi* syndrome, upper airway abnormalities (laryngomalacia), prematurity, gastroesophageal reflux, endocrine abnormalities (obesity and hypothyroidism) and hypoventilation disorders such as Congenital Central Hypoventilation Syndrome.

Chiari Malformation (CM) is one of the most common causes of CSA. It is characterized by a lower displacement of the cerebellar tonsils through the foramen magnum. It is frequently asymptomatic but may present clinical findings resulting from the involvement of the cerebellum, brainstem and lower cranial nerves.

Here, it is reported a case of a 4-years-old girl whose first and only clinical manifestation of CM-I was the existence of CSA. Since there are several medical conditions underlying CSA, it is necessary to clarify the cause in order to make the appropriate intervention. It is important to establish a consensus about diagnostic investigation, since the patient had an CAI that was not considered clinically significant.

Keywords Sleep Apnea · Central Sleep Apnea Syndrome · *Chiari* Malformation · Polysomnography ·

The Final Work expresses the opinion of the author and not of the FMUL.

Resumo	1
Abstract.....	2
Índice	3
Lista de siglas, abreviaturas e acrónimos	4
Introdução	5
1. Caso clínico	7
Discussão	10
2. Revisão Bibliográfica sobre Apneia Central do Sono na população pediátrica	15
Epidemiologia	15
Fisiopatologia e regulação dos centros respiratórios	16
Apresentação clínica de apneia central do sono	18
Diagnóstico de apneia central do sono.....	19
Causas de apneia central do sono	19
Consequências da apneia central do sono	24
Abordagem diagnóstica e terapêutica da apneia central do sono	25
Comentários finais.....	27
Agradecimentos	28
Bibliografia.....	30

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

AVC	Acidente Vascular Cerebral
(S)ACS	(Síndrome) Apneia Central do Sono
(S)AOS	(Síndrome) Apneia Obstrutiva do sono
AASM	American Association of Sleep Medicine
ACSI	Apneia Central do Sono Idiopática
h	Hora
IAC	Índice de Apneia Central
IAH	Índice de Apneia-Hipopneia
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorders – Third Edition
MC-I	Malformação de Chiari tipo I
PRS	Perturbação Respiratória do Sono
PSG	Polissonografia
RDI	Respiratory Disturbance Index
RM(-CE)	Ressonância Magnética (Crânio-encefálica)
SHCC	Síndrome da Hipoventilação Central Congénita
SNC	Sistema Nervoso Central

INTRODUÇÃO

As perturbações respiratórias do sono (PRS) são caracterizadas pela existência de alterações ventilatórias durante o período de sono e possível repercussão funcional durante o período diurno, por exemplo, através de sonolência, hiperatividade e déficit de atenção¹. De acordo com a Classificação Internacional de Distúrbios do Sono – Terceira Edição (*International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3*), as doenças respiratórias do sono podem ser divididas em quatro categorias: apneia obstrutiva do sono (AOS), apneia central do sono (ACS), distúrbios de hipoventilação relacionados com o sono e hipoxémia relacionada com o sono². Destas, em idade pediátrica, consideram-se duas categorias major: AOS e ACS¹.

A maioria da literatura sobre PRS em idade pediátrica foca-se na Síndrome de AOS (SAOS); em contraposição, existem poucas publicações sobre diagnóstico e seguimento de Síndrome de ACS (SACS). A SAOS afeta aproximadamente 1-6 % da população pediátrica³, 1-4% das crianças em idade pré-escolar¹ e cerca de 59% de todas as crianças obesas³, estando associada a hipoxémia noturna, hipercapnia e fragmentação do sono devido a obstrução das vias aéreas superiores¹. Por outro lado, a SACS, embora considerada rara em crianças acima dos 12 meses de vida, tem uma prevalência entre 4-6%⁴; um estudo conduzido por Kritzinger *et al* sugere que a prevalência de ACS está subestimada devido à escassez de dados, principalmente acima do ano de idade^{5,6}. Doentes com ACS são geralmente assintomáticos, ao contrário da AOS, sendo também esta uma razão pela qual a sua prevalência pode estar subestimada. Isto sublinha a importância de um estudo sistemático do sono em todas as crianças com alguma perturbação ou fator de risco para ACS⁵.

A ACS é caracterizada por episódios de apneia durante o sono, habitualmente na ausência de concomitante obstrução da via aérea¹. Em idade pediátrica, a *American Association of Sleep Medicine (AASM)* define apneia central como ausência de movimento torácico e abdominal associado à cessação do fluxo de ar por mais de 20 segundos ou por mais de dois ciclos respiratórios de base se associado a microdespertar (3-15 segundos de duração, sendo não notado pelo próprio), despertar (superior a 15 segundos de duração, podendo ser notado pelo próprio) ou dessaturação de oxigénio de pelo menos 3%. Pode ocorrer na presença ou ausência de hipoventilação (definida como CO₂ superior a 50 mmHg em mais de 25% do tempo total de sono)^{4,7}. Está definido que as apneias centrais subsequentes a suspiro ou associadas a movimento, por serem um fenómeno comum e benigno nas crianças, não são considerados a não ser que estejam associados a despertar ou

dessaturação de oxigénio. Assim, aquando da realização da polissonografia (PSG), calcula-se o Índice de Apneia Central (IAC), que corresponde ao número de apneias centrais por hora de sono. Apneias centrais são fisiológicas em recém-nascidos e até ao ano de idade, sendo considerado normal um IAC até 5/h. Apesar de um IAC até 5/h poder ser encontrado em crianças saudáveis, por convenção, considera-se que $\geq 1/h$ é diagnóstico de SACS⁵.

Em pediatria, ACS ocorre mais frequentemente associada a uma condição médica subjacente, sendo rara a ACS idiopática⁴. As causas secundárias são dominadas por doenças neurocirúrgicas que envolvem anomalias anatómicas do cérebro ou do tronco cerebral, como a Malformação de *Chiari* (MC), estenose do forâmen *Magnum* e compressão occipito-cervical⁵. Outras condições incluem doenças neurogenéticas (por exemplo, síndrome de *Prader-Willi*), alterações da via aérea superior (laringomalácia), prematuridade, refluxo gastroesofágico, obesidade e hipotireoidismo. A ACS pode ocorrer no contexto de outras PRS (por exemplo, AOS ou emergir com o tratamento desta) ou em doenças de hipoventilação (tal como Síndrome da Hipoventilação Central Congénita – SHCC)⁴.

A ACS acompanha-se de sintomas e complicações tanto decorrentes da doença subjacente, como de outros mecanismos específicos (hipóxia crónica e hipóxia intermitente). Tal como descrito anteriormente, a ACS é observada em várias doenças, logo a investigação etiológica é um pré-requisito para o tratamento dirigido, que pode incluir neurocirurgia, quimioterapia e/ou suporte ventilatório. Deste modo, deve optar-se por uma abordagem individualizada e multidisciplinar, discutida caso a caso, especialmente porque o nível de evidência do valor do tratamento, em alguns contextos, é modesto^{5,8}.

1. CASO CLÍNICO

Apresenta-se o caso clínico de uma menina de 4 anos avaliada em consulta de pneumologia pediátrica por pausas respiratórias durante o sono, referenciada pelo médico assistente.

Trata-se de uma menina fruto de uma gestação vigiada, com diagnóstico pré-natal de quisto do plexo coróideu, na ecografia do 2º trimestre, que não se objetivou em avaliações ecográficas posteriores; foi realizada amniocentese com cariotipo 46XX. Nasceu às 38 semanas por parto eutócico, com peso ao nascer de 3600g. Destaca-se um internamento no período neonatal na Unidade de Cuidados Especiais do Recém-nascido, durante uma semana, por desidratação hipernatrémica no contexto de dificuldade alimentar, com perda de 21% do peso ao nascer. Posteriormente, sem intercorrências de relevo, com boa evolução psico-motora e estatura-ponderal.

Foi referenciada a consulta de pneumologia pediátrica por pausas respiratórias durante o sono, sem outra sintomatologia acompanhante. A mãe descrevia que desde o nascimento notou um padrão de respiração irregular durante o sono, que se tornou progressivamente mais notório; a partir dos 2 anos de idade refere a existência de pausas respiratórias. Apresentava boa higiene do sono, com horários regulares durante a semana e o fim-de-semana, com rotina para adormecer; adormecia no quarto próprio, autonomamente. Quando estava doente, a mãe vigiava-a mais frequentemente durante a noite e, então aí, reparou que fazia curtas pausas na respiração (não objetivou a sua duração). Relativamente a parassónias, destacava-se bruxismo e somniloquia. Negava roncopatia, cefaleias, sonolência diurna, irritabilidade, dificuldades de aprendizagem ou concentração, alterações da coordenação motora, dificuldades alimentares ou engasgamento.

Ao exame objetivo, apresentava-se uma criança dinâmica e bem-disposta, com bom desenvolvimento estatuto-ponderal e psico-motor, com índice de massa corporal de 12,8 kg/cm² (percentil 50-85) e valor de pressão arterial de 99/64 mmHg (percentil <90). Fácies inaracterístico, sem dismorfias; palato ogival e orofaringe sem hipertrofia amigdalina. O exame neurológico sumário não apresentava alterações.

Perante a suspeita de pausas respiratórias durante o sono, sem outra sintomatologia acompanhante, foi realizada uma PSG (Figura 1 e Tabela 1).

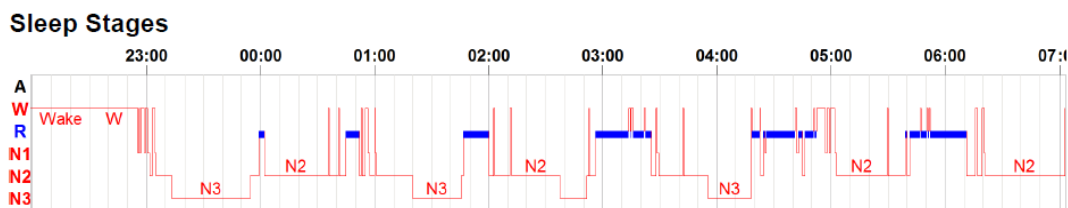


Figura 1 | Hipnograma da PSG realizada. Cortesia do Laboratório Pediátrico de Estudos do Sono e Ventilação, Unidade de Pneumologia Pediátrica do Departamento de Pediatria, HSM-CHULN.

Tabela 1 | Quadro resumo do resultado da PSG. Cortesia do Laboratório Pediátrico de Estudos do Sono e Ventilação, Unidade de Pneumologia Pediátrica do Departamento de Pediatria, HSM-CHULN.

Tempo total de registro:	9h15min	Tempo total de sono:	7h37min
Eficiência de sono:	84,3%	Vigília:	1h25min
Latência de sono:	56,5min	Latência de REM:	120min
Nº apneias obstrutivas:	0	Nº apneias centrais:	20
Nº apneias mistas:	0	Nº hipopneias:	2
Nº apneias + hipopneias:	22	Índice de Apneia:	2,6/h
Índice de Hipopneia:	0,3/h	Índice Apneia/Hipopneia:	2,9/h
RERA's:	0	RDI:	2,9/h
Saturação de O ₂ média:	98%	SatO ₂ mínima:	80%
Índice dessaturação:	4,3/h		
CO ₂ t médio:	41mmHg	CO ₂ t≥50mmHg:	0% TTS

Legenda: REM – rapid eyes movements; RERAS – respiratory events related-arousal; RDI – respiratory disturbance index; CO₂ – dióxido de carbono; TTS – tempo total de sono.

A PSG revelou ‘discreta redução da eficiência do sono, com redução do estadio N3 e do sono REM. Verificaram-se algumas apneias centrais com dessaturação e/ou microdespertar associado. Registaram-se alguns períodos de respiração irregular com redução da frequência respiratória. Sem movimentos anómalos dos membros inferiores. Sem evidência de roncopatia. Valores de CO₂ dentro dos limites da normalidade. Registro de períodos de sonniloquia, entre microdespertares. Frequência cardíaca média normal para o grupo etário. Estudo compatível com síndrome de apneia central do sono ligeira – insuficiência respiratória’.

Perante o diagnóstico de ACS, com IAC 2,6/h, na ausência de doença médica subjacente conhecida e com a suspeita pré-natal de quisto coróideu, foi realizada ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE), para exclusão de malformação neuroanatômica. A RM-CE demonstrou a existência de malformação da charneira occipito-vertebral, com aspectos compatíveis com Malformação de *Chiari* tipo I, traduzindo-se por posição baixa das amígdalas cerebelosas, de configuração afilada, ultrapassando o forâmen *Magnum*; destacavam-se evidentes sinais de conflito de espaço ao nível da transição bulbomedular, com apagamento da cisterna magna e moldagem da face posterior do neuroeixo pelas amígdalas cerebelosas ectópicas; o sistema ventricular apresentava normal configuração e dimensões, não existindo hidrocefalia, e a medula cervical não evidenciava siringomielia (Figura 2).



Figura 2| Imagem da ressonância magnética crânio-encefálica (corte sagital).

Neste âmbito, a criança foi referenciada a consulta de neurocirurgia, mantendo-se atualmente em vigilância clínica dada a ausência de outros sintomas acompanhantes e

dado apresentar um IAC abaixo do limiar considerado clinicamente significativo pela maioria dos autores.

Discussão

A ACS inclui doenças nas quais o esforço respiratório se encontra diminuído ou ausente (de forma intermitente ou cíclica). O diagnóstico é feito através de PSG, sendo diagnóstico de ACS um IAC $\geq 1/h$. SACS ligeira é definida por IAC entre 1/h e 5/h, sendo que alguns autores só consideram significativo quando IAC $\geq 5/h$ ⁹.

As Malformações de *Chiari*, primeiramente descritas em 1891, são um grupo heterogêneo de anomalias caracterizadas por alterações ao nível da junção cervicomedular, resultante de alterações patológicas no desenvolvimento da mesoderme, que produz uma fossa posterior pequena e displásica. A mais comum é a MC tipo I, que apresenta uma incidência de cerca de 1:1000-5000, sendo a prevalência aproximadamente 0,1-0,5% (a prevalência exata é desconhecida porque alguns pacientes são assintomáticos). É caracterizada por um deslocamento inferior das amígdalas cerebelosas através do forâmen *Magnum*. Muitos autores identificam como causa desta malformação a redução do volume da fossa posterior relativamente ao volume total do crânio¹⁰. Desta forma, o cerebelo fica comprimido, o que leva a herniação das amígdalas para o canal medular. Associa-se, frequentemente, a siringomielia (40-80% dos pacientes), escoliose (42%) e invaginação basilar (12%). É diferente da MC tipo II, que se caracteriza por desprendimento caudal do cerebelo, quarto ventrículo e tronco encefálico, com disgenesia de outras estruturas; esta associa-se a hidrocefalia (90% dos casos), anomalias do corpo caloso (80-90%) e siringomielia (90%), estando presente em 70% das crianças com mielomeningocelo. A MC tipo III apresenta muitos défices neurológicos e os tipos IV e V são incompatíveis com a vida¹¹.

Embora assintomática na maioria dos indivíduos, especialmente nas crianças, a MC tipo I está associada a variados sintomas: cefaleias, disfunção do sistema nervoso, escoliose, mielopatia e a siringomielia. Se existir comprometimento do IX e/ou X pares cranianos objetiva-se disfagia, rouquidão, paralisia das cordas vocais e/ou perda do reflexo de vômito. Crianças com MC-I têm um risco acrescido de complicações neurocognitivas: diminuição dos *scores* de quociente intelectual e perturbações do comportamento. Têm, ainda, embora raramente, um aumento do risco de eventos cardiorrespiratórios adversos, tais como dispneia, dor torácica, episódios de taquicardia, hipertensão e hipotensão

ortostática¹⁰. Em crianças com menos de 3 anos, a clínica mais comum é a disfunção orofaríngea. Em crianças maiores, destacam-se as cefaleias que agravam com a manobra de Valsalva. Muitos autores descreveram SACS em doentes com MC-I, inclusive como primeira manifestação desta doença neurocirúrgica^{11,12}. Nesta situação, tal como evidenciado pelo caso clínico apresentado, a PRS é geralmente relatada pelo parceiro de cama ou por um membro da família. Salienta-se que os sintomas tendem a piorar com a idade¹¹.

As PRS são notadas em crianças ou adultos com MC-I, sendo a frequência das mesmas cerca de 60%, parecendo ser mais comum em doentes nos quais a compressão de estruturas no forâmen Magnum é mais evidente. Contudo, o grau de herniação por si só é insuficiente para avaliar a gravidade das alterações respiratórias durante o sono, motivo que justifica a realização periódica de PSG. Está descrita a existência de AOS, ACS, ambas, ou hipoventilação relacionada com o sono. O atraso no diagnóstico da PRS aumenta o risco de efeitos cognitivos e cardiovasculares negativos. Não está totalmente esclarecida a razão pela qual algumas crianças com MC-I desenvolvem ACS enquanto outras desenvolvem AOS⁴. Uma das justificações tem em conta o local de compressão do tronco cerebral; a ACS (com uma frequência estimada de 25%) pode ocorrer por compressão do complexo pré-*Bötzinger*, com disfunção de quimiorreceptores, disfunção dos centros respiratórios, depressão do sistema ativador reticular e, em alguns casos, isquémia medular. Por outro lado, a AOS (com uma frequência estimada de 35%) pode ocorrer por compressão na zona mais caudal do tronco cerebral, originando eventos obstrutivos por alteração na rede neuronal eferente dos músculos dilatadores das vias aéreas superiores e comprometimento dos seus reflexos, devido à compressão dos nervos cranianos inferiores¹⁰. Está documentado que a ACS ocorre mais frequentemente na presença de siringomielia, estando raramente presente sem outros sinais ou sintomas neurológicos adicionais – situação que realça a importância do presente caso clínico, sugerindo que MC-I pertence ao diagnóstico diferencial de ACS em crianças mesmo na ausência de outras alterações no exame objetivo¹¹.

Existem numerosos casos de morte súbita descritos em crianças e adultos com malformações crânio-cervicais, possivelmente como consequência da retenção de CO₂ e o consequente aumento da pressão intracraniana devido à vasodilatação, o que leva a uma maior herniação da amígdalas cerebelosas^{10,13}.

- Investigação

A Ressonância Magnética (RM) permite estabelecer o diagnóstico desta malformação, definindo-se pela herniação das amígdalas cerebelosas de pelo menos 5 milímetros abaixo do forâmen *Magnum*; o aumento do uso dessa técnica fez com que as malformações crânio-cervicais fossem identificadas precocemente em doentes assintomáticos. A cefaleia matinal e os distúrbios do sono podem passar despercebidos na história clínica, portanto, as características do sono devem ser cuidadosamente detalhadas em pacientes com MC-I e a PSG deve ser realizada em casos suspeitos^{10,11}.

Não existem *guidelines* que determinem que pacientes com MC-I podem requerer avaliação adicional por PSG e, por sua vez, também não está definido quando um paciente com ACS requer realização de RM da junção craniocervical¹⁰. Frequentemente é pedida RM para avaliação de casos de ACS. No entanto, faltam dados que sustentem a utilidade da RM em crianças com ACS¹.

A prevalência de ACS em doentes com MC varia entre 17,6% a 48%. Assim, é considerado prudente efetuar um rastreio de PRS em crianças com MC. Contudo, é desconhecida a prevalência de MC ou outras alterações do SNC em crianças com ACS.

Uma revisão retrospectiva foi conduzida por Woughter *et al* num hospital pediátrico entre dezembro de 2000 e dezembro de 2012, tendo sido realizadas aproximadamente 4200 PSG. A população correspondia a crianças entre os 6 meses e os 18 anos com ACS (IAC > 1/h na PSG) e só as crianças com ACS que realizaram RM-CE como parte da avaliação foram incluídas. Quarenta crianças efetuaram RM-CE após diagnóstico de ACS identificada na PSG. Destas, 7 (18%) tinham alterações na RM-CE, salientando-se como alteração mais frequente (n=3) a presença de quisto aracnoideu. Outras alterações encontradas: MC (n=1); quisto pineal (n=1); alterações na substância branca cortical (n=1) e lesões talâmicas e tectais compatíveis com neurofibromatose tipo 1 (n=1). Apenas 2 das 7 necessitaram de investigação adicional ou tratamento. Na análise bivariável realizada, o exame neurológico anormal em crianças com ACS aumenta a probabilidade de encontrar alterações na RM. A presença de doença do refluxo gastroesofágico associa-se, também, a maior probabilidade de doença do SNC na RM-CE. Em contraposição, outros fatores, como prematuridade, asma, obesidade ou convulsões, não são fatores preditores de alterações na RM-CE. Curiosamente, taxas de doença do SNC na RM-CE foram semelhantes entre doentes com ACS ligeira e moderada/grave. Assim, crianças com ACS grave não estão mais propensas a que sejam encontradas alterações na RM-CE

do que crianças com ACS ligeira. A análise dos resultados deste estudo não sustenta o pedido rotineiro de RM-CE em todas as crianças com $IAC \geq 1/h$ na PSG. Pelos motivos anteriormente apresentados, é um desafio determinar quais os doentes que necessitam de investigação adicional com exames neuroimagiológicos em caso de ACS em PSG¹.

Após extensa pesquisa bibliográfica, apenas foi encontrado um estudo que descreve a utilidade de RM-CE na população diagnosticada com ACS na PSG; Kritzinger *et al* efetuaram RM-CE após a PSG evidenciar um $IAC \geq 5/h$ e em 56% (10 em 18) foram encontradas alterações¹. A RM-CE não é inócua na população pediátrica, uma vez que, habitualmente, é necessária sedação ou anestesia geral para tolerar o exame. Deve considerar-se o quadro clínico, incluindo história e exame físico, para determinar os casos que devem efetuar RM-CE; assim, esta é altamente recomendada em crianças que apresentem alterações neurológicas ou Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) ou, ainda, em crianças nas quais exista suspeita de malformação neuroanatômica. Em crianças com ACS nas quais seja questionável o pedido de RM-CE, é lícito optar-se primeiro por consulta de neurologia¹. Por outro lado, a RM-CE é indicada em pacientes com ACS ou insuficiência respiratória inexplicada. Também pode ser considerada em crianças com apneia obstrutiva grave^{10,11}.

O interesse do presente caso prende-se com o diagnóstico de MC-I numa doente assintomática, com $IAC 2,6/h$, valor considerado normal por muitos autores, que dispensam a realização de investigação posterior. A ausência de critérios bem estabelecidos para início de investigação, nomeadamente RM-CE, podem justificar o subdiagnóstico destes casos.

- Estratégias terapêuticas na SACS associada a MC-I

Uma estratégia terapêutica individualizada permite melhorar a PRS e as manifestações clínicas associadas, dependendo sempre da causa subjacente.

A intervenção cirúrgica, geralmente, consiste na descompressão da malformação por craniectomia suboccipital, laminectomia cervical e duraplastia, havendo alívio da pressão sobre o tronco cerebral e facilitação do fluxo de líquido cefalorraquidiano. É indicada num estadio inicial, antes que surjam danos neurológicos irreversíveis. Está associada a uma redução significativa no número de apneias centrais e microdespertares. A recorrência da PRS após a intervenção pode ser um indicador precoce da recorrência da

MC, portanto está indicado efetuar-se PSG para identificar alterações residuais e deve manter-se *follow-up* metuculoso a longo prazo. Uma das complicações mais temidas da cirurgia é a depressão respiratória com agravamento da apneia do sono após a descompressão cirúrgica da fossa posterior; pode ocorrer em até 14% dos casos nos primeiros 5 dias após a intervenção e, por este motivo, geralmente é necessário um período temporário de ventilação não-invasiva (VNI) no pós-operatório^{10,11,13}.

O consenso da Seção de Pediatria da Associação Americana de Neurocirurgia relativamente ao tratamento cirúrgico da MC-I promulga o tratamento conservador em doentes assintomáticos, reservando-se a intervenção cirúrgica para doentes sintomáticos ou com progressão radiológica da MC ou siringomielia associada¹⁴.

Relativamente ao tratamento médico, a VNI tem sido descrita com bons resultados no tratamento desses doentes, quando existe hipoventilação associada⁵.

A acetazolamida melhora o IAH na ACS, uma vez que a acidose metabólica, induzida pelo seu efeito diurético, aumenta a PaCO₂ (afastando-se do limiar de PaCO₂ a partir do qual ocorre apneia). Assim, em ACS ligeira, e para os doentes que aguardam correção cirúrgica, constitui uma possibilidade terapêutica¹³.

No caso descrito, dada a ausência de sintomas associados, e após exclusão de ancoramento medular, optou-se por manter vigilância clínica e repetir a PSG 12 meses após o primeiro exame. De acordo com esse resultado, será decidida a indicação cirúrgica para descompressão da fossa posterior.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE APNEIA CENTRAL DO SONO NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

Epidemiologia

Em crianças saudáveis:

É comum a existência de apneias centrais durante o sono em bebês prematuros, recém-nascidos e durante a primeira infância. A maioria dos prematuros nascidos antes das 29 semanas de gestação têm apneia da prematuridade, e até cerca de 25% desses eventos são de origem central, ocorrendo mais frequentemente no sono REM. Em crianças saudáveis, apneias centrais de curta duração (< 20 segundos) são consideradas fisiológicas, particularmente se ocorrerem em contexto de suspiro, movimento e/ou sono REM. De salientar que há uma diminuição relacionada com a idade do número de apneias centrais, o que se justifica pela progressiva maturação do sistema nervoso central⁴.

Os estudos polissonográficos em crianças saudáveis de termo estimam um IAC médio variante entre 5,5/h e 8,8/h no primeiro mês de vida. Neste período, os episódios de apneia parecem ocorrer mais frequentemente em crianças que são amamentadas e no sexo feminino. Também bebês saudáveis de termo que nasceram e vivem a grande altitude têm maiores IAC (mediana de 12,4/h ao mês de idade) e uma maior frequência de episódios de dessaturação. Uma redução do número de apneias centrais ocorre ao segundo e terceiro mês de vida, com progressiva diminuição da frequência até aos dois anos de idade^{4,15,16}. A média de IAC em crianças saudáveis com mais de um ano de idade é inferior a 1/h, tendo sido o limite superior da normalidade de 6/h⁴.

Considerando apenas crianças saudáveis, apneias centrais geralmente são consideradas benignas porque tipicamente não estão associadas a dessaturação significativa de oxigénio e os despertares causados pelas mesmas são raros. Deste modo, recomenda-se efetuar investigação adicional caso se verifique a existência de um IAC > 5/h, apneias centrais no sono não-REM, dessaturação de oxigénio significativa associada ou apneias centrais de duração superior a 20 segundos^{4,17,18}.

Em crianças com doença subjacente:

Na população pediátrica em geral, a prevalência de SACS varia entre 4-6%. Kritzinger *et al*, num estudo retrospectivo, incluíram 969 crianças entre os 3 meses e os 13 anos que

fizeram PSG. Entre estes, 59 (5,4%) dos pacientes tinham um IAC > 5/h. A causa mais frequentemente encontrada (sem incluir a prematuridade) foi a existência de doença neurológica subjacente⁶. Um outro estudo retrospectivo, realizado por Felix *et al*, incluiu crianças com mais de 1 ano de idade diagnosticadas com ACS (IAC > 5/h) num período de 20 meses; 18/441 (4,1%) da população rastreada tinha ACS. Concordante com o estudo descrito anteriormente, a doença neurocirúrgica representou a causa mais comum (39%), sendo de salientar o diagnóstico de MC em quatro e glioma em três doentes; outras doenças subjacentes foram Síndrome de *Prader-Willi*, acondroplasia e Síndrome de *Down*⁵. Nas MC a frequência de ACS varia entre 17-34%⁴.

Fisiopatologia e regulação dos centros respiratórios

O sistema respiratório pode ser comparado a um circuito fechado ("*loop*"), que visa manter a homeostase da PaO₂ (da qual depende a oxigenação tecidual) e da PaCO₂ (da qual depende a estabilidade do pH sanguíneo). Durante a vigília, a PaCO₂ é rigorosamente controlada por vários *inputs* de recetores neuronais e químicos para manter os níveis de PaCO₂ próximos de 40 mmHg. Os quimiorrecetores periféricos originam o estímulo para respirar, a fim de minimizar a flutuação da PaCO₂. O circuito de feedback de controlo ventilatório é regulado pelas PaCO₂ e PaO₂; assim, a PaCO₂ aumentada e PaO₂ reduzida são detetadas nos corpos carotídeos localizados na bifurcação da carótida, compondo os quimiorrecetores periféricos. Esses quimiorrecetores são bem perfundidos, de forma a detetar mudanças rápidas nos níveis de PaCO₂/PaO₂, sendo o sinal rapidamente transferido para a medula através do nervo glossofaríngeo. O aumento da PaCO₂ (na forma de H⁺) também é sentido na medula e ponte, particularmente no núcleo retrotrapezóide (RTN) na medula ventrolateral, formando os quimiorrecetores centrais. Este é um dos principais locais de resposta química ao CO₂, onde o gene *homeobox 2B* (PHOX2B) é amplamente expresso por interneurónios glutamatérgicos; alterações neste gene estão na origem de algumas síndromes da ACS, como a Síndrome da Hipoventilação Central Congénita (SHCC).

Os quimiorrecetores centrais também ditam, tipicamente, o nível basal do esforço ventilatório. Ambos os *inputs* são integrados e atuam no gerador de padrão respiratório para determinar a força e a frequência dos sinais neuronais eferentes para os músculos inspiratórios, ou seja, o diafragma e os intercostais externos. Se a mecânica respiratória

estiver normal, esses sinais eferentes geram um nível de pressão muscular inspiratória que produz uma excursão de volume corrente em proporção direta. Existem, ainda, outros fatores que intervêm na regulação da ventilação: corticais (por exemplo, durante a fala e o canto), límbicos (emoções), simpáticos e parassimpáticos e, finalmente, periféricos (recetores intrapulmonares, mecanorreceptores nos tendões e articulações). Os estados de vigília e sono também desempenham um papel importante^{4,8,17,19,20}.

A transição sono-vigília é um período de instabilidade ventilatória: com a instalação do sono, os estímulos relacionados com a vigília desaparecem, assim como as influências comportamentais e a regulação metabólica. À medida que o sono fica mais profundo e transita para o sono REM, verifica-se uma atonia muscular generalizada, levando à instabilidade do controlo ventilatório com adicional redução da resposta à hipoxia e hipercapnia. Além disso, a quimiossensibilidade também se encontra diminuída: durante o sono, a resposta ao CO₂ é fisiologicamente diminuída, independentemente do estadió do sono (embora esse efeito seja máximo no sono REM). Durante o sono de ondas lentas há, também, um aumento no limiar de resposta de CO₂ de 3 a 10 mmHg no indivíduo saudável, o que causará um aumento gradual na PaCO₂ acima do nível eucápnico da vigília, estabelecendo um novo ponto de ajuste PaCO₂ específico do sono (~ 45 mmHg). Apneias centrais ocorrerão se a PaCO₂ descer abaixo do limiar de apneia (geralmente é 2-6 mmHg abaixo do valor de PaCO₂ eucápnico médio durante o sono); um aumento na PaCO₂ arterial atuará nos quimiorreceptores para causar um aumento na ventilação, que levará subsequentemente a uma redução corretiva na PaCO₂ arterial. Normalmente, obtém-se um equilíbrio no qual a ventilação e os níveis de PaCO₂ são relativamente estáveis. No entanto, uma flutuação na ventilação, como uma hiperpneia temporária que acompanha o despertar, pode diminuir o CO₂ pulmonar, levando a uma queda temporária da PaCO₂ arterial. Depois de um tempo de circulação, o sangue arterial hipocápnico alcança os quimiorreceptores, produzindo uma redução temporária no impulso ventilatório^{4,8,19-21}. Neurofisiologicamente, a apneia central deve-se a falha temporária no *pacemaker* pontomedular gerador do ritmo respiratório. Como não se verifica emissão de nenhum estímulo neurológico inspiratório neuronal pelo tronco cerebral, os músculos torácicos inspiratórios não recebem sinal. Em resultado, há perda do esforço inspiratório que se traduz na PSG por ausência de fluxo naso-oral e de movimento toraco-abdominal. De forma arbitrária, sendo que este conceito é variável consoante a literatura consultada, utiliza-se a definição de AASM: apneia central corresponde a ausência de movimento torácico e abdominal associado à cessação do fluxo de ar por mais de 20 segundos ou por

mais de dois ciclos respiratórios de base se associado a microdespertar, despertar ou dessaturação de oxigénio de pelo menos 3%¹⁹.

A ACS pode ser classificada como cíclica/periódica, caracterizada por uma natureza oscilatória *versus* uma forma continuada *versus* uma forma irregular. Maioritariamente, a ACS tem uma natureza cíclica, manifestando-se por fases de hiperventilação alternadas com apneia; esta última é mais comumente encontrada em bebés prematuros, de termo nas primeiras semanas de vida, em crianças que vivem a grande altitude e em ACS idiopática ou primária. A ACS pode, ainda, ser classificada como não periódica, caracterizada por uma natureza isolada ou prolongada, tal como se verifica na apneia da prematuridade, SHCC e fraqueza dos músculos respiratórios¹⁹.

Apresentação clínica de apneia central do sono

A apresentação clínica da ACS é variável, podendo tanto constituir um achado acidental em criança assintomática, como apresentar-se como apneias francas e hipersonolência noutros casos. Muitas crianças com diagnóstico de ACS na PSG são assintomáticas, tal ocorre frequentemente na doença renal crónica, MC, acondroplasia e síndrome de *Down*.

Existem variadas manifestações de ACS, as quais geralmente são classificadas com base nos níveis de CO₂ durante a vigília. A ACS idiopática (ACSI) é caracterizada como ACS não hipercápnica. Ao contrário dos pacientes com respiração periódica em grandes altitudes, insuficiência cardíaca congestiva ou doenças neurológicas, os pacientes com ACSI apresentam apneias centrais durante o sono, com normocapnia ou hipocapnia durante a vigília, sem qualquer doença médica subjacente. Características comuns de apresentação desta patologia incluem fragmentação do sono, sonolência diurna excessiva ou insónia (mais frequentemente inicial)²¹.

A ACS constitui uma preocupação clínica, na medida em que pode causar dessaturação, hipercapnia, despertares do sono, sensação de dispneia, oscilações na pressão arterial e ativação simpática¹⁹.

Dada a diversidade clínica, a ACS em crianças pode não ser identificada ou diagnosticada com base na história, nem num conjunto específico de sinais e sintomas⁴.

Diagnóstico de apneia central do sono

O diagnóstico é baseado no registo de variáveis respiratórias durante o sono⁸. A PSG noturna em laboratório do sono é o *goldstandard* para o diagnóstico de apneia central. Considera-se clinicamente significativo a existência de eventos centrais $\geq 5/h$. No entanto, o número mínimo de eventos necessários para causar uma perturbação ou síndrome específico permanece indefinido e pode ser diferente em populações distintas. Como tal, não há limiar do número de apneias centrais para que estas se associem a doença⁴.

Causas de apneia central do sono

As apneias podem ser divididas em dois grandes grupos de acordo com a $PaCO_2$, em hipercápnia vs normo-hipocápnia, correspondendo a diferentes mecanismos e etiologias (Tabela 2). As hipercápnicas são divididas em formas relacionadas com alteração do controlo ventilatório e aquelas relacionadas com alteração do efector respiratório⁸.

Tabela 2/ Mecanismos fisiopatológicos de diferentes etiologias de ACS (adaptado de ⁸)

Hipercapnia		Normo ou hipocápnia
Alteração do centro respiratório	Alteração do efector respiratório	
Trauma, tumor (lesões bulbares)	Doenças neuromusculares	Transição vigília-sono
Iatrogénico ou tóxico (opióides)	Alterações diafragmáticas	Altitude
Genético (Síndrome Ondine)	Cifoesciose ou outras alterações	Iatrogénico ou tóxico
Malformação (Chiari e outras alterações no tronco cerebral)	graves da parede torácica	Insuficiência cardíaca
	Síndrome de obesidade/hipoventilação	AVC
		Idiopática

Pode, também, optar-se por dividir as causas de apneia central pediátricas em fisiológicas, idiopáticas ou associadas a condições médicas específicas (Tabela 3).

Tabela 3/ Classificação pediátrica da ACS (adaptada de 4)

ACS fisiológica
Transição sono-vigília
Pós-despertar
Pós-suspiro
Sono REM
Movimentos corporais
ACS idiopática
ACS com possível hipoventilação
Malformação de <i>Arnold-Chiari</i>
Tumores do CNS
Doenças neuromusculares
Doença renal crónica (ou doentes em diálise)
ACS com alterações genéticas
Acondroplasia
Síndrome de hipoventilação central congénita (SHCC)
<i>Late onset</i> SHCC (LO-SHCC)
Síndrome de <i>Down</i>
Síndrome de <i>Rett</i>
Síndrome de <i>Vici</i>
ACS em associação a outros distúrbios respiratórios
Apneia obstrutiva do sono
ACS emergente do tratamento com CPAP
ACS com alterações cardíacas
Insuficiência cardíaca
Hipertensão pulmonar idiopática
ACS com alterações neurogenéticas/neurológicas
Síndrome de <i>Prader Willi</i>
Síndrome de <i>Joubert</i>
ACS com alterações endócrinas
Obesidade
Hipotiroidismo
ACS com alterações das vias aéreas superiores
Laringomalácia
ACS com outras condições médicas
Refluxo gastroesofágico
Prematuridade
Displasia broncopulmonar
Epilepsia
Tetralogia de <i>Fallot</i>
ACS (outras causas)
Altitude
Hiperventilação comportamental

- ACS fisiológica

A ACS fisiológica é considerada um fenómeno natural do sono. Esta categoria inclui a transição sono-vigília, pós-despertar, pós-suspiro, sono REM e movimentos corporais. A maioria das apneias centrais ocorre após movimento ou suspiro e não é considerado na PSG⁴.

- ACS Idiopática

A ACS idiopática ocorre quando se identificam sintomas de PRS, tais como sono não reparador, sonolência diurna e/ou despertares noturnos frequentes, e critérios de ACS na PSG sem respiração de *Cheyne-Stokes*, hipoventilação ou condição médica subjacente. A fisiopatologia da ACSI não é totalmente compreendida. Os mecanismos conhecidos incluem respostas ventilatórias hipercápnicas elevadas que levam à hipocapnia e à instabilidade do controlo respiratório^{4,21}.

- ACS com possível hipoventilação

As doenças subjacentes à ACS são dominadas por doenças neurocirúrgicas, como a MC discutida e aprofundada no caso clínico. As MC tipos I-IV referem-se a um espectro de alterações congénitas do rombencéfalo que afetam as relações estruturais entre o cerebelo, o tronco encefálico, a medula cervical superior e a base óssea do crânio. O local anatómico dos centros respiratórios e a sua possível lesão podem explicar a presença de PRS nesta doença, tendo sido já descritos casos de AOS, ACS, ambas ou hipoventilação relacionada com o sono^{5,10}. Para além disso, a ACS pode ocorrer em doenças neuromusculares e tumores do SNC por hipoventilação⁴.

- ACS associada a alterações neurogenéticas/neurológicas

ACS é a marca da síndrome de hipoventilação central congénita (SHCC), previamente conhecida como Síndrome de *Ondine*. Esta é uma doença genética rara, relacionada com uma malformação da crista neural e caracterizada por alteração do controlo autonómico da respiração durante o sono, com perda do estímulo vagal e perda de sensibilidade dos recetores de CO₂ na medula. A principal causa de SHCC é a mutação autossómica dominante do gene *homeobox PHO2XB* localizado no cromossoma 4p12, encontrada em 90% dos doentes, e tendo uma incidência estimada de 1 em cada 200.000 nascimentos.

No entanto, após o gene responsável pela SHCC ter sido identificado, têm sido descritos alguns casos em crianças mais velhas e adultos, sendo estes denominados SHCC de início tardio (*“late onset”* – LO). Este diagnóstico implica a exclusão de doença neuromuscular ou cardiopulmonar ou de uma lesão identificável no tronco cerebral. Durante o sono, especialmente durante o sono não-REM, ou quando acordado, estes doentes apresentam hipoventilação alveolar, uma vez que apresentam diminuição da sensibilidade à hipercapnia e hipoxémia. Pode manifestar-se, também, por alteração do ritmo cardíaco, da temperatura corporal, reflexo pupilar e dismotilidade do aparelho digestivo^{4,22}.

Também na Síndrome de *Rett* há relato de casos de ACS que surgem de instabilidade do *drive* respiratório central, com uma disfunção congénita dos quimiorreceptores centrais/sistemas integrativos respiratórios do tronco cerebral²³. Em crianças com Síndrome de *Down* também foi encontrado um aumento da prevalência de ACS, em oposição à AOS, identificando como causas da primeira a diminuição franca da amplitude de pico da hormona de crescimento durante o sono e a disfunção do controlo autonómico do tronco cerebral²⁴.

A Síndrome de *Vici* é uma doença multissistémica congénita rara na qual se verifica envolvimento neurológico grave, com anormalidades do sistema nervoso central, que justificam a presença de ACS em alguns casos²⁵.

A ACS é prevalente em bebés com Síndrome de *Prader-Willi*, um distúrbio genético complexo que ocorre em 1/10 000 a 1/25 000 nados vivos. As perturbações do sono são comuns em pacientes com Síndrome de *Prader-Willi* e incluem hipersónia, narcolepsia secundária, arquitetura alterada do sono e PRS. A etiologia da ACS na Síndrome de *Prader-Willi* não está esclarecida, mas supõem-se que se deve a imaturidade do centro respiratório. De notar que existe uma evolução favorável com redução das apneias centrais nesta doença, contudo mantém-se a necessidade de monitorização com PSG (principalmente pelo risco acrescido de desenvolver AOS)²⁶.

- ACS associada a outras perturbações respiratórias

A ACS pode ocorrer em contexto de outras PRS, como a AOS, ou emergir do seu tratamento com pressão positiva contínua (*continuous positive airway pressure*, CPAP). A ACS emergente do tratamento (ACS-ET) é um fenómeno que foi incluído na terceira edição da Classificação Internacional de Distúrbios do Sono (*International Classification*

of Sleep Disorders – Third Edition, ICSD-3). É definida pela presença de AOS na PSG inicial, com resolução significativa de eventos obstrutivos após início de CPAP, mas com aparecimento de eventos centrais ($IAC \geq 5/h$) durante o tratamento, sendo que os resultados não podem ser explicados por outra doença subjacente. A prevalência é variável, mas estima-se estar compreendida entre 5,0% a 20,3%. A ACS-ET geralmente resolve-se espontaneamente ao longo do tempo, no entanto também pode persistir, definindo-se como ACS persistente com CPAP. A razão pela qual isso ocorre não é totalmente conhecida, sendo que merece uma investigação mais aprofundada²⁷.

- ACS associada a alterações cardíacas

Embora rara, a insuficiência cardíaca em idade pediátrica pode ser causa de PRS. Um estudo realizado por *Yumino et al* sugere que o excesso de líquido no interstício pulmonar estimula os recetores pulmonares, resultando em hiperventilação; a hiperventilação causa uma redução do nível de CO_2 abaixo do limiar apneico, resultando em apneia central²⁸. Considera-se que a Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática (muito rara em crianças, com uma prevalência estimada de 2,1 casos em cada milhão) também pode conduzir a ACS por se associar a um débito cardíaco reduzido, com um tempo de circulação prolongado e, portanto, hipoxémia. O ambiente hipoxémico estimula os quimiorreceptores periféricos, levando à hiperventilação, e essa mudança na ventilação leva a $PaCO_2$ abaixo do limiar de apneia, dando origem a eventos centrais²⁹.

- ACS por alterações endócrino-metabólicas

A obesidade pode agravar a ACS pediátrica por vários mecanismos, como a inibição do centro respiratório através de mecanorreceptores das vias aéreas superiores estimulados após colapso faríngeo, ou a diminuição da reserva de oxigénio pela redução do volume torácico. A obesidade abdominal pode aumentar a pressão intra-abdominal, elevando o diafragma, com subsequentemente diminuição do impulso respiratório. Os níveis mais elevados de leptina em crianças com maior Índice de Massa Corporal podem atuar diretamente nos centros de controlo respiratório, aumentando a quimiossensibilidade ao CO_2 durante o sono, prevenindo subsequentemente a depressão respiratória em indivíduos obesos. Portanto, o equilíbrio entre o efeito protetor da leptina e o efeito negativo da distribuição da gordura na obesidade abdominal, é responsável pela influência final no desenvolvimento da ACS³⁰.

Considerando as hormonas tiroideias, estas desempenham um papel importante no processo de maturação cerebral. Assim, em casos de hipotiroidismo congénito é possível ocorrer ACS; o tratamento hormonal parece reverter completamente as alterações respiratórias no hipotiroidismo congénito³¹.

- ACS associada a alterações das vias aéreas superiores

Anormalidades das vias aéreas superiores podem, também, estar na base de ACS. No caso da laringomalácea, esta associa-se a ACS por alteração no núcleo do trato solitário que é simultaneamente responsável pelo tónus laríngeo e pela respiração³².

- Outras causas

Existem, ainda, outras alterações em que a ACS está documentada. A displasia broncopulmonar condiciona diminuição da reserva pulmonar devido a anomalias da vasculatura pulmonar e comprometimento do crescimento alveolar. Nestas crianças breves pausas respiratórias durante o sono podem resultar em dessaturações significativas de oxigénio e, assim, aumentar o número de apneias centrais na PSG³³. Doentes com acondroplasia também podem apresentar ACS, devido à compressão do tronco cerebral⁴.

Considera-se, ainda, como outras causas muito raras de ACS, o refluxo gastroesofágico, epilepsia, hiperventilação comportamental⁴.

Consequências da apneia central do sono

As complicações associadas à ACS não estão tão bem definidas como aquelas associadas à AOS. Contudo, o efeito negativo de múltiplos episódios de hipoxia, reoxigenação, apneia e despertares na AOS pode, de forma genérica, ser extrapolado para a ACS. Esses efeitos incluem ativação do sistema nervoso simpático, *stress* oxidativo e inflamação sistémica. Nos adultos, uma complicação importante associada à ACS é o aumento do risco de eventos cardiovasculares adversos, provavelmente mediados pela ativação do sistema nervoso simpático e pela alteração do controlo cardíaco autónomo⁴.

Para além disso, a ACS parece também estar associada a níveis mais altos de massa gorda e de obesidade abdominal nas crianças. Para além disso, estudos relatam que o *respiratory disturbance index* (RDI), que incorpora eventos tanto obstrutivos como centrais, associa-se negativamente aos níveis de insulina em jejum e níveis de ácido úrico sérico¹⁸.

Relativamente às consequências comportamentais, neurocognitivas e escolares da ACS *per si* em crianças, a informação encontrada na literatura é escassa.

Abordagem diagnóstica e terapêutica da apneia central do sono

Tal como referido anteriormente, a investigação diagnóstica deve ser adequada individualmente, não existindo orientações definidas relativamente a este aspeto.

Assim, de forma geral, em crianças saudáveis a marcha diagnóstica deve ser realizada de forma gradual, sendo recomendada uma RM-CE e da coluna como a principal investigação após um diagnóstico na PSG de ACS. Para além deste exame, de acordo com a suspeita clínica, um ecocardiograma, provas de função respiratória, função tiroideia, eletrocardiograma, eletroencefalograma e potenciais evocados são também exames complementares de diagnóstico auxiliares da investigação. Os exames complementares de diagnóstico devem ser direcionados para a condição médica subjacente específica (Figura 3).

Devem ser sempre considerados os grupos de risco, como doentes com Síndrome de *Down*, síndrome de *Prader-Willi*, doenças neuromusculares, cardiopatias congénitas, acondroplasia, MC e hipertensão arterial pulmonar⁴. Nestes grupos, o índice de suspeição deve ser elevado.

Intervenções terapêuticas personalizadas e direcionadas são necessárias para o tratamento de ACS, dependendo da condição médica subjacente, dos sintomas e da gravidade da ACS. Cerca de 20% dos casos de ACS resolvem-se espontaneamente. Se o paciente não for sintomático, *watch and wait* pode ser o único passo apropriado. É de enfatizar que a identificação do mecanismo e doença subjacente ajuda a orientar a terapêutica^{4,8,19}.

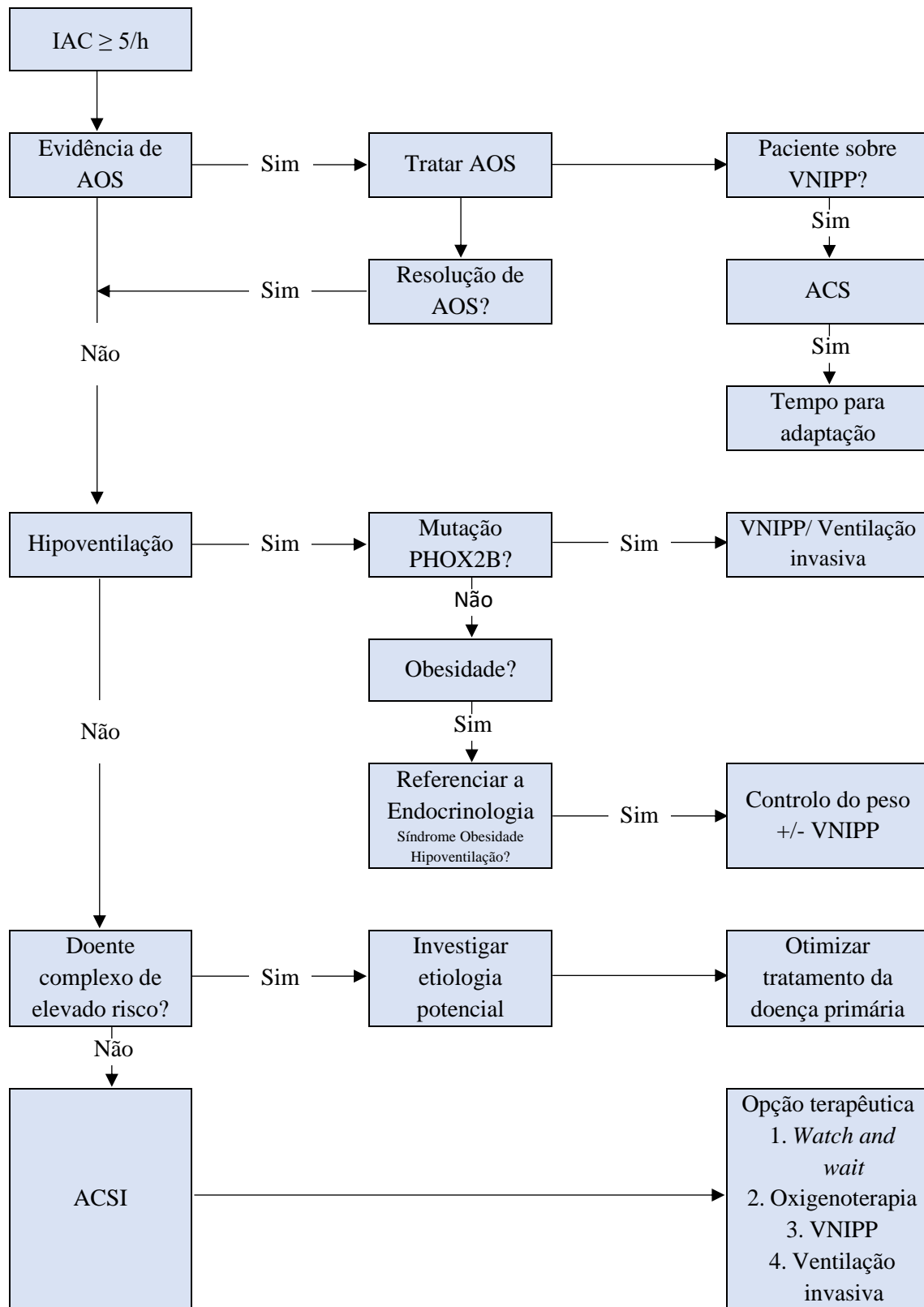


Figura 3 | Algoritmo de abordagem de ACS em Pediatria (adaptado de 4). VNIPP: ventilação não invasiva com pressão positiva

A ACS, embora considerada rara em crianças acima dos 12 meses de idade, tem uma prevalência considerável que se situa entre 4-6%. Uma vez que os doentes com apneia central são geralmente assintomáticos, prevê-se que este valor se encontre subestimado. Concomitantemente, verifica-se uma escassez de dados e de estudos nesta área.

Por convenção Índice de Apneia Central (IAC) $\geq 1/h$ na polissonografia é diagnóstico de ACS, contudo na maioria das publicações só considera clinicamente significativo quando IAC $\geq 5/h$.

A ausência de linhas orientadoras na investigação destes casos faz com que não exista uniformidade na sua abordagem. Salienta-se que, no caso clínico apresentado, foi diagnosticada patologia subjacente com um IAC que muitos autores consideram normal. Neste sentido, verifica-se a importância de criar consenso científico, tendo em vista uma correta intervenção que permita uma maior acuidade diagnóstica.

AGRADECIMENTOS

Primeiro gostaria de agradecer à Dr.^a Lia Oliveira por aceitar orientar o Trabalho Final de Mestrado mesmo quando o pedido foi feito em cima do limite e se vinha acumular com muitos deveres profissionais. Obrigada por toda a dedicação, apoio e preocupação durante os períodos mais conturbados. Sem dúvida um exemplo de profissionalismo a seguir.

Agradeço também ao Laboratório Pediátrico de Estudos do Sono e Ventilação (Unidade de Pneumologia Pediátrica do Departamento de Pediatria do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte) pela disponibilização do exame e interpretação do mesmo. Obrigada também aos familiares da menina do caso clínico aqui discutido pela disponibilidade no fornecimento das informações necessárias.

À Clínica Universitária de Pediatria e à Secretária Paula Belmonte pela ajuda na resolução dos problemas burocráticos.

O meu maior agradecimento é dirigido aos meus pais. A minha mãe: um exemplo de espírito de sacrifício, amor e entrega. O meu pai: a personificação de um herói, que diariamente luta face à maior adversidade que conheço e me demonstra o que é a garra de viver, mesmo quando as suas forças escasseiam. A ambos agradeço por me incentivarem a continuar este percurso académico mesmo face aos contratempos que temos de enfrentar a cada segundo.

À minha tia Albertina, a quem não tenho palavras suficientes para agradecer a enorme ajuda que nos dá e a sua disponibilidade a toda a hora. Sem o seu auxílio teria sido impossível chegar até aqui.

Os verdadeiros amigos são escassos, mas a Andreia é a prova de que realmente existem. Obrigada por todo o esforço em arrancar-me sorrisos, pela constante preocupação e paciência para me ouvir e orientar.

Às minhas crianças, Aninhas e David, que, sem terem noção, me ajudam a continuar o caminho.

À minha Madrinha, à Ana Soraia, à Noémia, ao Timóteo, amigos que se tornaram família e com os quais sei que posso sempre contar.

Agradeço também aos amigos que este curso me trouxe. Em especial a Maria Inês que, no momento mais difícil, me deu a mão, foi luzinha guia neste percurso académico e é amparo sempre que preciso. À Sofia que me transmite sempre boa disposição.

Ao meu tio Jaime, ao meu tio Vítor, ao meu Padrinho e ao Tiago, um especial agradecimento. À minha prima Cristina que faz o longe tornar-se perto. A toda a minha família que desde pequenina me têm acompanhado nos momentos felizes e também nos mais conturbados queria também deixar a minha gratidão.

Gostaria também de mostrar gratidão por todos aqueles que se cruzam comigo e têm sempre uma palavra amiga de força e carinho.

Por fim, mas não menos importante, fica o meu reconhecimento perante todos os que atravessam períodos de doença e perante todos os familiares que deles cuidam.

BIBLIOGRAFIA

1. Woughter, M., Perkins, A. M. & Baldassari, C. M. Is MRI necessary in the evaluation of pediatric central sleep apnea? *Otolaryngol. - Head Neck Surg. (United States)* 153, 1031–1035 (2015).
2. Sateia, M. J. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest* 146, 1387–1394 (2014).
3. Ehsan, Z. & Ishman, S. L. Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 49, 1449–1464 (2016).
4. McLaren, A. T., Bin-Hasan, S. & Narang, I. Diagnosis, management and pathophysiology of central sleep apnea in children. *Paediatr. Respir. Rev.* (2018). doi:10.1016/j.prrv.2018.07.005
5. Felix, O. *et al.* Central sleep apnea in children: experience at a single center. *Sleep Med.* 25, 24–28 (2016).
6. Kritzinger, F. E., Al-Saleh, S. & Narang, I. Descriptive analysis of central sleep apnea in childhood at a single center. *Pediatr. Pulmonol.* 46, 1023–1030 (2011).
7. Berry R, Brooks R, Gamaldo C, Hardig S, Lloyd R, Q. S. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications.* (2017).
8. Frija-Masson, J., Wanono, R., Robinot, A. & d'Ortho, M. P. Syndrome d'apnées centrales du sommeil. *Press. Medicale* 46, 413–422 (2017).
9. Zaffanello, M., Sala, F., Sacchetto, L., Gasperi, E. & Piacentini, G. Evaluation of the central sleep apnea in asymptomatic children with Chiari 1 malformation: an open question. *Child's Nerv. Syst.* 33, 829–832 (2017).
10. Khatwa, U. *et al.* MRI findings and sleep apnea in children with Chiari i malformation. *Pediatr. Neurol.* 48, 299–307 (2013).
11. Miralbés Terraza, S. *et al.* Síndrome de apnea central del sueño como primera manifestación de malformación de Chiari tipo I TT - Central sleep apnea syndrome as the first sign of type I Chiari malformation. *An Pediatr* 68, 277–281 (2008).
12. Botelho, R. V., Bittencourt, L. R. A., Rotta, J. M. & Tufik, S. Adult Chiari malformation and sleep apnoea. *Neurosurg. Rev.* 28, 169–176 (2005).
13. Kitamura, T. *et al.* Type I chiari malformation presenting central sleep apnea. *Auris Nasus Larynx* 41, 222–224 (2014).
14. R.I., H., M., G., J.J., M., M., K. & B.S., C. Current opinions for the treatment of syringomyelia and Chiari malformations: Survey of the Pediatric Section of the American Association of Neurological Surgeons. *Pediatr. Neurosurg.* 33, 311–317 (2000).
15. Ng, D. K. & Chan, C. H. A review of normal values of infant sleep polysomnography. *Pediatr. Neonatol.* 54, 82–87 (2013).

16. B., S., D., B., Schlüter, B., Buschatz, D. & Trowitzsch, E. Polysomnographic reference curves for the first and second year of life . *Somnologie* 5, 3–16 (2001).
17. Carroll, J. L. & Donnelly, D. F. *Respiratory Physiology and Pathophysiology During Sleep. Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine: Second Edition* (Elsevier Inc., 2012). doi:10.1016/B978-1-4557-0318-0.00023-1
18. O’Driscoll, D. M. *et al.* Central apnoeas have significant effects on blood pressure and heart rate in children. *J. Sleep Res.* 18, 415–421 (2009).
19. Orr, Jeremy; Malhotra, Atul; Sands, S. Pathogenesis of Central and Complex Sleep Apnoea. *Respirology* 22, 43–52 (2017).
20. Javaheri, S. & Dempsey, J. A. Central Sleep Apnea. in *Comprehensive Physiology* (eds. Elliott, M., Nava, S. & Schönhofer, B.) 3, 368–376 (John Wiley & Sons, Inc., 2013).
21. Gurbani, N., Verhulst, S. L., Tan, C. & Simakajornboon, N. Sleep complaints and sleep architecture in children with idiopathic central sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 13, 777–783 (2017).
22. Zaidi, S., Gandhi, J., Vatsia, S., Smith, N. L. & Khan, S. A. Congenital central hypoventilation syndrome: An overview of etiopathogenesis, associated pathologies, clinical presentation, and management. *Auton. Neurosci. Basic Clin.* 210, 1–9 (2018).
23. d’Orsi, G., Demaio, V., Scarpelli, F., Calvario, T. & Minervini, M. G. Central sleep apnoea in rett syndrome. *Neurol. Sci.* 30, 389–391 (2009).
24. Ferri, R. *et al.* Sleep Neurophysiopathology in Down syndrome. *Down Syndr. Res. Pract.* 5, 105–110 (2007).
25. El-Kersh, K., Jungbluth, H., Gringras, P. & Senthilvel, E. Severe Central Sleep Apnea in Vici Syndrome. *Pediatrics* 136, e1390–e1394 (2015).
26. Khayat, A., Narang, I., Bin-Hasan, S., Amin, R. & Al-Saleh, S. Longitudinal evaluation of sleep disordered breathing in infants with Prader-Willi syndrome. *Arch. Dis. Child.* 102, 634–638 (2017).
27. Mador, M. J. Emergent central sleep apnea during CPAP therapy-clinical implications. *J. Thorac. Dis.* 9, 4182–4184 (2017).
28. Yumino, D. *et al.* Nocturnal Rostral Fluid Shift. *Circulation* 121, 1598–1605 (2010).
29. Bin-Hasan, S., Khayat, A., Humpl, T., Reyes, J. T. & Al-Saleh, S. Resolution of Periodic Breathing in a Child with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Case Rep. Pediatr.* 2017, 1–5 (2017).
30. Chou, C. H., Kang, K. T., Weng, W. C., Lee, P. L. & Hsu, W. C. Central sleep apnea in obese children with sleep-disordered breathing. *Int. J. Obes.* 38, 27–31 (2014).
31. Terán-Pérez, G. *et al.* Polysomnographic features in infants with early diagnosis of congenital hypothyroidism. *Brain Dev.* 32, 332–337 (2010).
32. Tanphaichitr, A. *et al.* Prevalence and risk factors for central sleep apnea in infants

- with laryngomalacia. *Otolaryngol. - Head Neck Surg. (United States)* 150, 677–683 (2014).
33. Riaz, N., Wolden, S. L., Gelblum, D. Y. & Eric, J. Sleep Disordered Breathing in Bronchopulmonary Dysplasia. 118, 6072–6078 (2016).